

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL
(article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 21 FEB 2005

WIPO PCT



Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/03154	Date du dépôt international (jour/mois/année) 24.10.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 30.10.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07K14/20		
Déposant VIRBAC et al.		

- Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
- Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 3 feuilles.

- Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :
 - I ☒ Base de l'opinion
 - II ☐ Priorité
 - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
 - V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI ☐ Certains documents cités
 - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 03.05.2004	Date d'achèvement du présent rapport 18.02.2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Schwachtgen, J-L N° de téléphone +49 89 2399-8933 

Demande internationale n° PCT/FR 03/03154

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)) :

telles qu'initialement déposées

1-25 reçue(s) le 10.02.2005 avec télécopie

1/13-13/13 telles qu'initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: ,qui est:

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☒ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☒ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☒ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☒ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, nos :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/03154

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration Nouveauté	Oui:	Revendications	1-5
	Non:	Revendications	6-25
Activité inventive	Oui:	Revendications	
	Non:	Revendications	1-25
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-25
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence au/x/ document/s/ suivant/s/ :

D1: WO 01/59123 A (BRANGER CHRISTINE ;ENVY TOULOUSE (FR); VIRBAC (FR); ANDRE FONTAINE) 16 août 2001 (2001-08-16)

D2: WO 99/42478 A (UNIV CALIFORNIA) 26 août 1999 (1999-08-26)

D3: WO 96/36355 A (UNIV CALIFORNIA) 21 novembre 1996 (1996-11-21)

2. La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1) PCT, l'objet des revendications 1-25 n'étant pas conforme au critère de nouveauté défini par l'article 33(2) PCT.

Le document D1 décrit la protéine PPL de leptospire, des fragments et variants de cette protéine et des peptides immunogènes dérivés de ceux-ci (seuls ou inclus dans des molécules plus grandes ou liées à des carriers), capables d'induire une protection immune efficace contre plusieurs sérovars pathogènes de leptospire (pages 6 et 7, revendications). D1 décrit aussi l'anticorps 6E5A4F2, utilisé pour l'immunisation passive (page 39; revendications) et reconnaissant le peptide de la SEQ ID No: 1 de la présente demande (cf. page 17 de la présente demande).

Le document D1 anticipe donc toutes les caractéristiques de l'objet de la revendication 6, qui fait référence à une protéine constituée d'un peptide de la SEQ ID No: 1, couplé à une protéine porteuse. Contrairement à l'argumentation du demandeur, la caractéristique "couplé à une protéine porteuse" ne permet pas d'établir la nouveauté de l'objet de la revendication 6, par rapport aux protéines connues de D1, comprenant la SEQ ID No: 1.

3. La présente demande ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33(1)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE**

Demande internationale n°. PCT/FR 03/03154

PCT, l'objet de des revendications 1-5 n'impliquant pas une activité inventive telle que définie par l'article 33(3) PCT.

L'objet des revendications 1 à 5 concerne des peptides dérivés de la protéine PPL de leptospire comportant de 15 à 100 aa.

Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant la mise au point d'autres peptides dérivés de PPL susceptibles d'induire une protection contre les leptospires.

La solution proposée dans la revendication 1-5 de la présente demande n'est pas considérée comme inventive (article 33(3) PCT) pour les raisons suivantes:

L'objet des revendications de la présente demande comprend de nombreux peptides pour lesquels il n'a pas été montré et pour lesquels il n'est pas crédible qu'ils représentent une solution au problème, ce qui est la condition préalable pour la reconnaissance de l'activité inventive.

D'autre part, en partant de D1, l'homme du métier connaissait la capacité immunogène de la protéine PPL entière et était incité à développer des fragments courts immunogènes de PPL. En outre, il avait à sa disposition un anticorps dirigé contre un épitope de PPL, capable d'induire une immunisation passive, et pouvant servir pour sélectionner les fragments immunogènes. L'homme du métier aurait donc résolu le problème et serait arrivé à la solution revendiquée sans qu'une activité inventive soit impliquée.

Le demandeur mentionne des effets surprenants du peptide de l'invention pour justifier l'activité inventive. Or ces effets surprenants, pour autant qu'ils puissent être démontrés par des essais comparatifs, ne concerneraient que le peptide de séquence SEQ ID NO: 1, tandis que l'étendue de protection des revendications 1-5 est beaucoup plus large.

REVENDEICATIONS

10

1. Composé caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- le peptide représenté par la séquence SEQ ID N°1 ci-dessous :

SEQ ID NO : 1 Lys-Ala-Lys-Pro-Val-Gln-Lys-Leu-Asp-Asp-Asp-Asp-Asp-Gly-Asp-Asp-Thr-Tyr-Lys-Glu-Glu-Arg-His-Asn-Lys

15

ainsi que :

- les homologues de ce peptide présentant au moins 60% de similarité avec la séquence SEQ ID NO : 1 et comportant de 15 à 40 amino acides,

- les dérivés de ce peptide sélectionnés parmi :

20

- les sels pharmaceutiquement acceptables de ce peptide,

- les fragments fonctionnels de ce peptide,

- les analogues chimiques de ce peptide choisis parmi ceux

dans lesquels : un ou plusieurs acides aminés de la séquence peptidique ont été remplacés par leur énantiomère D ; une ou plusieurs liaisons amides peptidiques (-CO-NH-) ont été remplacées par une liaison isostère telle que : -CH₂NH-, CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- (cis et trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- et -CH₂SO- ; un ou plusieurs acides aminés ont été remplacés par un acide aminé non naturel,

25

les dérivés chimiques de ce peptide choisis parmi : les composés des-alpha amino peptides ; les dérivés N-alpha acyl substitués de la forme RCO-, dans laquelle R représente un groupement alkyle, alcényle, alcynyle, aryle ou aralkyle, linéaire, ramifié, ou cyclique comprenant de 1 à 50 atomes de carbone ; les dérivés substitués sur la fonction acide C-terminale par un groupement choisi parmi -NH₂, les alkyloxy, alkylthio ou alkylamino de la forme -OR, -SR or -NHR, dans lesquels R représente une chaîne alkyle, alcényle, alcynyle, aryle ou un groupement aralkyle, linéaire, ramifié ou cyclique comprenant de 1 à 50 atomes de carbone, les dérivés porteurs d'un substituant pharmacophore, les polymères de ce peptide.

30

35

2. Peptide selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il présente au moins 70% de similarité avec la séquence SEQ ID NO : 1, encore plus préférentiellement 80%, de manière préférée au moins 90%, et encore plus favorablement au moins 95%, ou mieux, 98% de similarité avec la séquence SEQ ID NO : 1.

40

3. Peptide selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il comporte de 20 à 30 acides aminés.

4. Peptide selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est un fragment fonctionnel du peptide SEQ ID NO : 1 capable d'induire une réponse immunitaire

5. Peptide comportant au plus 100 acides aminés, caractérisé en ce qu'il comprend une séquence selon la revendication 1 choisie parmi : SEQ ID NO : 1, un fragment fonctionnel de SEQ ID NO : 1, un homologue de SEQ ID NO : 1, un analogue chimique de SEQ ID NO : 1 ou un dérivé chimique de SEQ ID NO : 1.

6. Protéine constituée d'un peptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 couplé à une protéine porteuse.

7. Anticorps caractérisé en ce qu'il est produit par immunisation d'un animal avec un peptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou une protéine selon la revendication 6.

8. Anticorps selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il est produit par immunisation d'un animal avec le peptide de séquence SEQ ID NO : 1.

9. Anticorps selon la revendication 7 ou la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est un anticorps polyclonal.

10. Anticorps selon la revendication 7 ou la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est un anticorps monoclonal.

11. Fragment ou dérivé d'un anticorps selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les fragments Fab, F(ab')₂, ScFv.

12. Acide nucléique caractérisé en ce qu'il code un peptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou une protéine selon la revendication 6.

13. Vecteur, caractérisé en ce qu'il comporte un acide nucléique selon la revendication 12.

14. Cellule recombinante comprenant un acide nucléique ou un vecteur selon l'une quelconque des revendications 12 et 13.

15. Organisme transgénique non humain comprenant un acide nucléique selon la revendication 12 dans ses cellules.

16. Sonde ou amorce nucléotidique caractérisée en ce qu'elle comprend un acide nucléique selon la revendication 12.

17. Utilisation d'une sonde ou d'une amorce selon la revendication 16 pour la détection *in vitro* de la présence de souches pathogènes de leptospires dans un échantillon biologique ou une eau contaminée.

18. Utilisation d'un anticorps selon l'une quelconque des revendications 7 à 11 pour la détection *in vitro* de la présence de souches pathogènes de leptospires dans un échantillon biologique ou une eau contaminée.

5 19. Utilisation d'un peptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou d'une protéine selon la revendication 6 pour la détection *in vitro* de la présence d'anticorps anti-leptospire dans un échantillon biologique.

10 20. Kit pour la détection *in vitro* de la présence de souches pathogènes de leptospires dans un échantillon biologique ou une eau contaminée caractérisée en ce qu'il comporte une sonde ou un oligonucléotide ou un couple d'amorces selon la revendication 16.

21. Composition pharmaceutique comprenant un peptide ou une protéine ou un anticorps ou un acide nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 et un support pharmaceutiquement acceptable.

15 22. Composition selon la revendication 21, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un vaccin.

23. Composition selon la revendication 21, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une préparation d'anticorps anti-PP à usage thérapeutique

20 24. Utilisation d'un acide nucléique ou d'un vecteur selon l'une quelconque des revendications 12 et 13 pour la production *in vitro* d'un peptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou d'une protéine selon la revendication 6.

25. Utilisation d'un acide nucléique ou d'un vecteur selon l'une quelconque des revendications 12 et 13 pour la production *ex vivo* d'un peptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou d'une protéine selon la revendication 6.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.